

35

*Sesión del día 25 de abril de 1972*

## BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS Y FUNCIONALISMO TIROIDEO

E. CUENCA, J. GIBERT RAHOLA, F. G. VALDECASAS

INTRODUCCIÓN. — La participación del sistema adrenérgico en las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo, ha sido señalada por diversos autores (GOETSCHÉ, 1918; PRIESTLY y cols., 1931; ROSENBLUM y cols., 1933; SAWYER y BROWN, 1935; McDONALD y cols., 1935; BARKER y cols., 1936; SCHNECKLOTH y cols., 1953; BREWSTER, 1956; WURTMAN y cols., 1963; GOLDSTEIN y KILLIP, 1965; HARRISON, 1967; MORI, 1968; WADA, 1968). La primera sugerencia se debe a GOETSCHÉ (1918). Este autor observó que los efectos cardíacos de la adrenalina, en pacientes hipertiroides, estaban aumentados, mientras que, en otros procesos que cursan con taquicardia —ansiedad— el aumento era menor. La potenciación de las respuestas a las catecolaminas y a otros agentes simpaticomiméticos, por las hormonas tiroideas, ha sido ulteriormente confirmada por otros investigadores, en pacientes hipertiroides, en animales de laboratorio sometidos a tratamiento con estas hormonas y en preparados aislados (ROSENBLUM, 1933; SAWYER y BROWN, 1935; McDONALD y cols., 1935; SCHNECKLOTH, 1953; BACK, 1960; HARRISON, 1961; WURTMAN y cols., 1963; HORN BROOK, 1965; SVEDMYR, 1966; MORI, 1968; WADA, 1968; FRANGE y cols., 1968). Contrariamente, la tiroidectomía o el tratamiento con sustancias antitiroideas (SCHNECKLOTH, 1953; HARLAN, 1963; BRAY, 1966), reduce los efectos de las catecolaminas.

Por otra parte, de todos es conocido, la similitud de las respuestas a las catecolaminas y muchas de las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo. Si a estas observaciones y a las recogidas por otros investigadores en diversas revisiones (ELLIS, 1956; HARRISON, 1964; WALDSTEIN, 1966; SVEDMYR, 1966; BRAY, 1966), sumamos la eficacia clínica de los bloqueantes adrenérgicos en algunas manifestaciones del hipertiroidismo (CANARY y cols., 1957; GAFFNEY y cols., 1961; WOEBER y cols., 1966; SNEDON, 1966; HARRISON 1967; FITZGERALD,

1969), particularmente, las cardiovasculares (BUCHANANG 1959; LEE y cols., 1962; TURNER, 1965; GOLDSTEIN y KILLIP, 1965; WILSON, 1966; HOWITT, 1966; WADA, 1968; STOUT y cols., 1969; SHANKS y cols., 1969; WIENER y cols., 1969), no resulta ilógico suponer que, realmente, existe una interrelación entre el funcionalismo tiroideo y el sistema adrenérgico.

Aceptada esta posible interrelación, la mayor parte de autores (SAWYER y BROWN, 1935; COLLIP y cols., 1936; BREWSTER, 1956; HARRISON, 1961; WISWELL, 1963; HARRISON, 1964; HORN BROOK, 1965; WADA, 1968), se inclinan a considerar la sensibilización de los receptores adrenérgicos, por las hormonas tiroideas, como el mecanismo responsable de las observaciones antes señaladas, dando mínima importancia, al también posible aumento de la actividad simpática (SPINKS y BURN, 1952; TRENDELENBURG, 1953; DIORIO y LEDUC, 1960; WURTMAN, 1963; DENGLER, 1961). No obstante, independientemente de que uno u otro mecanismo juegue el papel principal, si realmente existe esta interrelación, toda sustancia que modifique la transmisión del impulso simpático a cualquier nivel (central, ganglionar, periférico) o a través de cualquier mecanismo (bloqueo de los receptores, inhibición de las síntesis, almacenamiento o liberación del neurotransmisor, alteración de la conducción), deberá reducir o inhibir totalmente las manifestaciones del hipertiroidismo. Esta hipótesis de trabajo nos indujo a investigar la acción de diversos bloqueantes adrenérgicos (gangliopléjicos, simpaticolíticos, adrenolíticos, alfa y beta) sobre el aumento del aumento del metabolismo basal en la rata inducido por triyodotironina. En este trabajo se recogen los resultados obtenidos.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** — Todas las experiencias se han llevado a cabo en ratas machos, Wistar y Sprague Dawley, procedentes de nuestro estabulario y de un peso comprendido entre 150 y 170 gramos. La alimentación fue igual en todos los animales: dieta Pan Lab rata-ratón. En total, se han empleado 150 animales. Los animales se distribuyeron en lotes, utilizándose unos, como testigos<sup>60</sup> y otros,<sup>90</sup> a los que se les administró triyodotironina. A los animales sometidos a tratamiento con triyodotironina y a treinta del grupo control, se les inyectó las sustancias a investigar.

La medición del metabolismo basal se realizó estando los animales anestesiados con etil-uretano (1 g/Kg por vía intraperitoneal). A las dosis del anestésico indicadas, GIBERT y cols. (1970), demostraron que la disminución del metabolismo basal observada en estos animales, en comparación con los despiertos, era consecuencia de la inmovilidad y permitía obtener unos valores más constantes. Para el registro del metabolismo basal se empleó un diaferómetro KIPP-ZONEN, modelo

MG 4-6601, con un selector de canales Ba 1-6512 E y un micrógrafo BD 126-661 E. La temperatura ambiente se mantuvo a 21° C. Tras la determinación del metabolismo basal durante un período de 30 minutos, se administraron las sustancias a investigar y el consumo de oxígeno y la producción del anhídrido carbónico se registraron continuamente durante un período mínimo de 60 minutos. Los registros ulteriores de estos parámetros a los tiempos después indicados, se realizaron durante un período mínimo de 3 horas. Por integración de estos parámetros en cada animal, se obtuvo el número de calorías/Kg/día, producidas en las diversas condiciones experimentales. Se emplearon las siguientes sustancias: triyodotironina base (250 mcg al día, por vía oral en el agua de bebida, durante 15 días); clorhidrato de propranolol (200 mg/Kg intraperitoneal, en administración única y continuada durante 15 días y 100 mg/Kg, en tratamiento continuado); amiodarona (2 mg/Kg intraperitoneal, en administración única y continuada durante 15 días y 1 mg/Kg, en tratamiento continuado); tosilato de bretilio (15 mg/Kg intraperitoneal, en administración única); cloruro de clorisondamina (2,5 mg/Kg intraperitoneal en administración única) y sulfato de guanetidina (5 mg/Kg intraperitoneal en administración única). Las dosis indicadas se refieren a los compuestos empleados. La determinación del metabolismo basal se realizó 18 horas después de la administración de los simpaticolíticos, tanto en las experiencias agudas como, en las crónicas y 24 horas después de los gangliopléjicos y adrenolíticos.

Debe señalarse que el aumento del metabolismo basal inducido por la triyodotironina en las ratas Wistar (tablas I, II y IV) es superior al de las ratas Sprague Dawley (tablas III y IV).

La significación entre dos medias se estableció siguiendo el método de la «t» de Student. Los parámetros estadísticos necesarios se obtuvieron con una programadora Hispano-Olivetti, modelo 101.

**RESULTADOS.**— Propranolol: Como puede observarse en la tabla I, la administración de propranolol (200 mg/Kg.) a ratas normotiroideas, no modificó los valores del metabolismo basal. No obstante, cuando se inyectó esta misma dosis a ratas sometidas a tratamiento con triyodotironina se redujo el metabolismo basal, aunque sin llegar a los valores de los animales controles (tabla I).

La administración diaria de propranolol (100 mg/Kg.) y triyodotironina, durante quince días no produjo ningún efecto. Los valores del metabolismo basal en este grupo de animales, eran superponibles a los obtenidos en los animales tratados únicamente con triyodotironina (tabla I). Sin embargo, al aumentar las dosis de propranolol a 200 mg/Kg. diariamente, durante el mismo período y forma que en el grupo ante-

INFLUENCIA DEL PROPRANOLOL SOBRE EL AUMENTO  
DEL METABOLISMO BASAL EN LA RATA INDUCIDO  
POR TRIYODOTIRONINA

N	TRATAMIENTO	cal/Kg/día $\pm \epsilon$	P
5	Controles	107,2 $\pm$ 2,6	
5	Antes del tratamiento + Propranolol 200 mg/Kg.	116 $\pm$ 2,83 112,3 $\pm$ 5,3	
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Propranolol 200 mg/Kg.	210,2 $\pm$ 3,8 187 $\pm$ 9	P < 0,001
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Propranolol (200 mg/Kg/día/15 días)	111 $\pm$ 4,4	P < 0,001
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Propranolol (100 mg/Kg/día/15 días)	209 $\pm$ 5,2	

TABLA I

rior, se redujeron los valores del metabolismo basal a cifras similares a los controles (tabla I).

*Amiodarona:* La inyección de amiodarona (2 mg/Kg.) a los animales hipertiroideos disminuyó los valores del metabolismo basal. No obstante, seguían siendo superiores a los del grupo control (tabla II). Por el contrario, en animales normotiroideos no se obtuvo, a estas dosis, ningún efecto manifiesto (tabla II).

Dosis de amiodarona de 1 mg/Kg/día administradas conjuntamente con la triyodotironina, dieron resultados similares a los obtenidos en el grupo tratado únicamente con triyodotironina. Sin embargo, al aumentar las dosis de amiodarona a 2 mg/Kg/día, concomitantemente con la triyodotironina durante quince días, los valores del metabolismo basal fueron superponibles a los del grupo control (tabla II).

*Guanetidina y Bretilio:* La administración de estos dos simpaticolíticos a ratas hipertiroideas, en dosis de 5 y 15 mg/Kg. respectivamente, redujo en ambos casos los valores del metabolismo a cifras prácticamente similares a las del grupo control (tabla III). Por el con-

trario, en ratas normotiroideas, ninguna de las dos sustancias produjo efecto significativo.

*Pempidina y Clorisondamina:* Estos gangliopléjicos, administrados a las dosis de 10 y 2,5 mg/Kg. respectivamente, disminuyeron en ambos casos las cifras del metabolismo basal de los animales hipertiroideos. En efecto, los valores obtenidos no difieren de los del grupo testigo (tablas IV y V). Las diferencias observadas antes y después del tratamiento fueron en ambos casos estadísticamente significativas (tablas IV y V). La administración de estas mismas dosis a animales normotiroideos, produjo una ligera disminución de los valores del metabolismo basal, aunque, el análisis estadístico demostró que no era significativo.

DISCUSIÓN. — Los resultados obtenidos demuestran que el bloqueo simpático a distintos niveles (ganglionar, presináptico y postsináptico), en animales sometidos a tratamiento con triyodotironina, reduce el me-

INFLUENCIA DE LA AMIODARONA SOBRE EL AUMENTO  
DEL METABOLISMO BASAL EN LA RATA INDUCIDO  
POR TRIYODOTIRONINA

N	TRATAMIENTO	cal/Kg/día $\pm \epsilon$	P
5	Controles	107,2 $\pm$ 2,6	
	Antes del tratamiento	121,3 $\pm$ 3,8	
	+ Amiodarona 2 mg/Kg.	110,4 $\pm$ 2,8	
	T <sub>3</sub> (15 días)	212 $\pm$ 4,7	
10	+ Amiodarona 2 mg/Kg.	186 $\pm$ 3,4	P < 0,001
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Amiodarona (2 mg/Kg/día/15 días)	105 $\pm$ 4,5	P < 0,001
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Amiodarona (1 mg/Kg/día/15 días)	210 $\pm$ 4,32	

TABLA II. — Este grupo corresponde también al del control en las experiencias realizadas con propranolol.

*INFLUENCIA DE LA GUANETIDINA Y DEL BRETILIO  
SOBRE EL AUMENTO DEL METABOLISMO BASAL EN  
LA RATA INDUCIDO POR TRIYODOTIRONINA*

N	TRATAMIENTO	cal/Kg/día ± ε	P
5	Controles	113 ± 3,2	
5	Antes del tratamiento + Guanetidina 5 mg/Kg.	121,7 ± 4,5 118 ± 5,21	
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Guanetidina 5 mg/Kg.	173,92 ± 3,2 120,73 ± 4,7	P < 0,001
5	Antes del tratamiento + Bretilio 15 mg/Kg.	119 ± 5,6 109,23 ± 2,8	
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Bretilio 15 mg/Kg.	173,37 ± 3,2 123,58 ± 2,77	P < 0,001

TABLA III

tabolismo basal a valores que no difieren estadísticamente de los obtenidos en los animales testigos. La reducción observada en las ratas Wistar (tablas I, II, IV) es proporcionalmente mayor que la obtenida en las ratas Sprague Dawley (tablas III y IV), habida cuenta que, el aumento de metabolismo basal inducido por la triyodotironina en las primeras, es superior. Sería, pues, aconsejable repetir en ratas Wistar, las experiencias realizadas en ratas Sprague Dawley, con el fin de sentar al respecto unas conclusiones más válidas.

Por otra parte, las dosis efectivas de las sustancias empleadas en los animales hipertiroideos resultan, por el contrario ineficaces, en los animales normotiroideos.

La disminución del metabolismo basal en nuestras condiciones experimentales confirman los resultados obtenidos por otros investigadores (GAFFNEY y BRAUNWALD, 1961), con alguna de las sustancias por nosotros utilizadas, guanetidina, por ejemplo. No obstante, resul-

INFLUENCIA DE LA PEMPIDINA SOBRE EL AUMENTO  
DEL METABOLISMO BASAL EN LA RATA INDUCIDO  
POR TRIYODOTIRONINA

N	TRATAMIENTO	cal/Kg/día $\pm$ $\epsilon$	P
5	Controles	132,7 $\pm$ 1	
5	Antes del tratamiento + Pempidina 10 mg/Kg.	137 $\pm$ 5,3 131,7 $\pm$ 3,5	
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Pempidina 10 mg/Kg.	254,8 $\pm$ 4,96 146,3 $\pm$ 5,26	P < 0,001

TABLA IV

INFLUENCIA DE LA CLORISONDAMINA SOBRE EL  
AUMENTO DEL METABOLISMO BASAL EN LA RATA  
INDUCIDO POR TRIYODOTIRONINA

N	TRATAMIENTO	cal/Kg/día $\pm$ $\epsilon$	P
5	Controles	128,5 $\pm$ 5,2	
5	Antes del tratamiento + Clorisondamina 2,5 mg/Kg.	126,2 $\pm$ 3,8 116 $\pm$ 7,2	
10	T <sub>3</sub> (15 días) + Clorisondamina 2,5 mg/Kg.	181,8 $\pm$ 1,7 122,3 $\pm$ 4,3	P < 0,001

TABLA V

ta paradójico que esta disminución no sea manifiesta en el hipertiroidismo primario. Posiblemente, como señala HARRISON (1967), la discrepancia entre el efecto de la guanetidina en el hipertiroidismo primario y el obtenido tras la administración de hormona tiroidea se deba a una diferencia fundamental en el carácter del hipermetabolismo observado en estas dos circunstancias.

En relación al mecanismo responsable de los efectos descritos, no sería aventurado afirmar que se deben a la disminución del tono adrenérgico que producen las sustancias investigadas. Esta disminución contrarrestaría la sensibilización de los receptores adrenérgicos que producen las hormonas tiroideas posiblemente por inhibir la tirosina hidroxilasa (UNDERFRIEND, 1968; AXELROD, 1968). Naturalmente, el mecanismo aludido exige que las manifestaciones del hipertiroidismo dependan únicamente de la sensibilización de los receptores adrenérgicos, y esta afirmación no tiene por el momento base suficiente.

No obstante, si todas estas consideraciones son correctas, cualquier sustancia que inhiba el tono adrenérgico a través del mecanismo que fuere, debería reducir o inhibir las diversas manifestaciones del hipertiroidismo. En realidad, nuestros resultados así lo indican, aunque existen excepciones que el conocimiento profundo de la acción de las sustancias y de su metabolismo, nos las pueden explicar. Tal es el caso, por ejemplo, de la alfa-metil-dopa, cuyos resultados en el hipertiroidismo han sido completamente nulos a diferencia de otros bloqueantes adrenérgicos. El motivo, según sugiere PRANGE (1968), es la formación de un falso neurotransmisor adrenérgico. En efecto, por descarboxilación de la alfa-metil-dopa se forma alfa-metil-noradrenalina, que desplaza a la noradrenalina y octopamina de sus depósitos. Esta última aparece en el hipertiroidismo a concentraciones mayores debido a que la formación de su precursor, la tiramina, se ve favorecida en estas condiciones. Ello se debe a la disminución de la actividad MAO y de la tirosina hidroxilasa que presentan los hipertiroides. Por disminuir la actividad de la tirosina hidroxilasa se forma menos DOPA, y la tirosina se descarboxila transformándose en tiramina. Ésta, por la disminución de la actividad MAO, no sufre su proceso metabólico normal, y por hidroxilación se transforma en octopamina. Debido a que la alfa-metil-noradrenalina posee una actividad intrínseca mayor que la octopamina, al ser liberada por el impulso nervioso, se combina con los receptores adrenérgicos sensibilizados, produciendo una mayor activación que la octopamina. De ahí, la ineficacia de la alfa-metil-dopa.

Analizado el posible mecanismo responsable de los efectos observados, nos resta dar una explicación a dos hechos de gran trascendencia: uno, que las sustancias ensayadas no disminuyen el metabolismo basal de los animales controles y otros, que éstas resulten prácticamente inac-

tivas en el aspecto metabólico en el hipertiroidismo primario. Como respuesta a la primera incógnita, podría considerarse que la sensibilización de los receptores adrenérgicos aparece cuando los niveles en sangre de la hormona tiroidea sobrepasan un determinado dintel. En relación a la segunda, podríamos sugerir siguiendo a HARRISON (1968), que el hipermetabolismo que aparece en el hipertiroidismo primario se diferencia del obtenido tras la administración de hormonas tiroideas.

CONCLUSIONES. — 1. Los bloqueantes adrenérgicos estudiados inhiben, independientemente del lugar de actuación y de su modo de acción, el aumento del metabolismo basal en la rata inducido por triyodotironina.

2. Esta afirmación podría extenderse en todos los bloqueantes adrenérgicos conocidos si la sensibilización de los receptores adrenérgicos que producen las hormonas tiroideas, es el mecanismo responsable de las manifestaciones del hipertiroidismo. Aunque se ha señalado la ineficacia de alguno de ellos; alfa-metil-dopa, por ejemplo, esto se debe a la formación de un falso neurotransmisor alfa-metil-noradrenalina que reemplaza al neurotransmisor fisiológico.

3. El mecanismo responsable de esta inhibición, es el bloqueo del tono adrenérgico que produce estas sustancias, por disminuir el neurotransmisor adrenérgico a nivel de sus receptores específicos sensibilizados por la administración exógena de triyodotironina.

4. Las sustancias empleadas no disminuyen el metabolismo basal de los animales controles, por lo que se considera que la activación aparece cuando se alcanzan unos determinados niveles hemáticos de hormona tiroidea.

5. La sensibilización producida por las hormonas tiroideas es más patente sobre los receptores beta, si tomamos en consideración la mayor eficacia de los adrenolíticos beta, en comparación con los alfa-adrenolíticos, para contrarrestar los efectos de la hormona tiroidea. No obstante, los receptores alfa deben jugar asimismo un cierto papel, ya que la administración de sustancias frenadoras de ambos receptores, producen un efecto manifiesto.

6. La sensibilización de los receptores adrenérgicos sería consecuente a una inhibición de las síntesis de neurotransmisores adrenérgicos, tomando en consideración que las hormonas tiroideas inhiben la tirosina hidroxilasa, paso limitante en la síntesis de catecolaminas.

7. El aumento del metabolismo basal obtenido por la administración de triyodotironina es mayor en ratas Wistar que, en Sprague-Dawley.

8. El aumento del metabolismo basal producido por triyodotironina exógena es consecuente a un mecanismo al parecer diferente al del hipertiroidismo primario.

*Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de Cádiz. Centro Coordinado de Farmacología de Barcelona del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Barcelona*

#### BIBLIOGRAFIA

- AXELROD, J.: Hormones and electrolytes in the regulation of catecholamine metabolism. Adrenergic neurotransmission. Ed. J. & A. Churchill LTD. London, pág. 76, 1968.
- BACK, Z. M.: Discusion. Adrenergic mechanism. Ed. Little, Brown and company, pág. 530, 1960.
- BARKER, S. B., FAZIKAS, J. F., y HIMWICH, H. E.: Metabolic aspects of thyroid-adrenal interrelationship. *Am. J. Physiol.*, 115, 415, 1936.
- BRAY, G. A.: Studies on the sensitivity to catecholamines after thyroidectomy. *Endocrinology*, 69, 554, 1966.
- BREWSTER, W. R., Jr., ISAACKS, J. P., OSGOOD, P. F., y KING, T. L.: Hemodynamic and metabolic interrelationships in activity of epinephrine, norepinephrine and thyroid hormones. *Circulation*, 13, 1, 1956.
- BUCHANAN, J., BUCHANAN, W. W., CROOKS, J., y GALE, G. E.: The use of reserpine in the treatment of thyrotoxicosis. *Scot. Med. J.* 4, 486, 1959.
- CANARY, J. J., SCHAAF, M., DUFFY, B. J., y KILE, L. H.: Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis.
- COLLIP, J. B., THOMSON, D. L., y TOBY, G. D.: Effect of adrenaline on muscle glycogen in adrenalectomized, thyroidectomized and hypophysectomized rats. *J. Physiol.*, 88, 191, 1936.
- DEGROOT, W. J., LEONARD, J. J., PALEY, H. W., JOHNSON, J. E., y WARREN, J. V.: The importance of autonomic integrity in maintaining the hyperkinetic circulatory dynamics of human hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.*, 40, 1033, 1961.
- DIORIO, A., y LEDUC, J.: The influence of thyroxine on the O-methylation of catechols. *Arch. Biochem.*, 87, 224, 1960.
- ELLIS, S.: The metabolic effects of epinephrine and related amines. *Pharmacol. Rev.*, 8, 485, 1956.
- FITZGERALD, J. D.: Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 10, 292, 1969.
- GAFFNEY, T. E., BRAUNWALD, E., y KAHLER, R. L.: Effects of guanethidine on tri-iodothyronine induced hyperthyroidism in man. *New Eng. J. Med.*, 265, 16, 1961.
- GIBERT, J., GALISTEO, P., y VALDECASAS, F. G.: Determinación del metabolismo basal en animales pequeños. Influencia del etil-uretano. *Actas soc. Esp. Cienc. Fisiol.*, 12, 209, 1970.
- GOETSCH, E.: Newer methods in the diagnosis of thyroid disorders: pathological and clinical. *New York state J. Med.*, 18, 259, 1918.
- GOLDSTEIN, S., y KILLIP, T.: Catecholamine depletion in thyrocoxicosis. Effect of guanethidine on cardiovascular dynamics. *Circulation*, 31, 219, 1965.
- HARLAN, W. R., LASZLO, J., BOGDONOFF, M. D., y ESTES, E. H.: Alterations in free fatty acid metabolism in endocrine disorders: part I. Effect of thyroid hormone. *J. Clin. Endocr.*, 23, 33, 1963.
- HARRISON, T. S.: Reflex liberation of catechol hormones in hyperthyroidism. *J. Surg. Res.*, 1, 77, 1961.

- HARRISON, T. S.: Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol. Rev.*, 44, 161, 1964.
- HARRISON, T. S., SIEGEL, J. H., WILSON, W. S., y WEBER, W. J.: Adrenergic reactivity in hyperthyroidism. *Arch. Surg.*, 94, 396, 1967.
- HOWITT, G., y ROWLANDS, D. J.: Beta-sympathetic blockade in hyperthyroidism. *Lancet.*, 1, 628, 1966.
- HORN BROOK, K. R.: Thyroid hormone regulation of cardiac glycogen metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, 14, 925, 1965.
- LEE, W. Y., BRONSKY, D., y WALDSTEIN, S. S.: Effects of guanethidine on manifestations of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocr.*, 2, 879, 1962.
- MCDONALD, C. H., SHEPARD, W. L., GREEN, M. F., y DEGRAT, A. F.: Response of the hyperthyroid heart to epinephrine. *Am. J. Physiol.*, 112, 227, 1935.
- MORI, K.: Studies on the circulatory abnormalities in hyperthyroidism with special reference to catecholamines. *Sapporo Med. J.*, 33, 297, 1968.
- PRANGE, A. J., FRENCH, F. S., MCCURDY, R. L., VAN WYK, J. J., y LIPTON, M. A.: Drug responses in hyperthyroid children suggesting and endogenous false transmitter. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 9, 195, 1968.
- PRIESTLY, J. T., MARKOWITZ, J., y MANN, F. C.: The tachycardia of experimental hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.*, 98, 357, 1931.
- ROSENBLUM, H., HARN, R. G., y LEVINE, S. A.: Epinephrine: its effect on the cardiac mechanism in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch. Int. Med.*, 51, 279, 1933.
- SAWYER, M. E. M., y BROWN, M. G.: The effect of thyroidectomy and thyroxine on the response of the denervated heart to injected and secreted adrenine. *Am. J. Physiol.*, 110, 620, 1935.
- SCHNECKLOTH, R. E., KURLAND, G. S., y FREEDBERG, A. S.: Effect of variation in thyroid function on the pressor response to norepinephrine in man. *Metabolism.*, 2, 546, 1953.
- SHANKS, R. G., HADDEN, D. R., LOWE, D. C., McDEVITT, D. G., y MONTGOMERY, D.A.D.: Controlled trial of propranolol in thyrotoxicosis. *Lancet* I, 933, 1969.
- SNEDDON, J. M., y TURNER, P.: Adrenergic blockade and the eye signs of thyrotoxicosis. *Lancet*, 2, 525, 1966.
- SPINKS, A., y BURN, J. H.: Thyroid activity and amine oxidase in liver. *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 93, 1952.
- STOUT, B. D., WIENER, L., y COX, J. W.: Combined alpha and beta sympathetic blockade in hyperthyroidism. *Ann. Intern. Med.*, 70, 963, 1969.
- SVEDMYR, N.: Studies on the relationships between some metabolic effects of thyroid hormones and catecholamines in animals and man. *Acta Physiol. Scand.*, 68, suppl., 274, 1966.
- TRENDELENBURG, U.: Thyroid and hyperglycaemia produced by adrenaline and noradrenaline. *Brit. J. Pharmacol.*, 8, 454, 1953.
- TURNER, P., GRANVILLE-GROSSMAN, K. L., y SMART, J. V.: Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis and anxiety state. *Lancet*, 2, 1316, 1965.
- UDENFRIEND, S.: Discussion. Adrenergic neurotransmission. J. & A. Churchill LTD., London, pág. 88, 1968.
- WADA, M.: Studies on cardiovascular abnormalities in hyperthyroid patients with special reference to adrenergic B receptor. *Sapporo Med. J.*, 33, 314, 1968.
- WALDSTEIN, S. S.: Thyroid-catecholamine interrelations. *Ann. Rev. Med.*, 17, 123, 1966.
- WIENER, L., STOUT, B. D., y COX, J. W.: Influence of beta sympathetic blockade (propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism. *Am. J. Med.*, 46, 227, 1969.
- WILSON, W. R., THEILEN, E. O., HEGE, J. H., y VALENCIA, M. R.: Effects of beta-adrenergic receptor blockades in normal subjects before, during and after triiodothyronine-induced hypermetabolism. *J. Clin. Invest.*, 45, 1159, 1966.
- WISWELL, J. G., HURWITZ, G. E., CORONHO, V., BING, O. H. L., y CHILD, D. L.: Urinary catecholamines and their metabolites in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J. Clin. Endocr.*, 23, 1102, 1963.
- WOEBER, K., ARKY, R., y BRAVERMAN, L. E.: Reversal by guanethidine of abnormal glucose tolerance in thyrotoxicosis. *Lancet*, 1, 895, 1966.
- WURTMAN, R. J., KOPIN, I. J., y AXELROD, J.: Thyroid function and the cardiac disposition of catecholamines. *Endocrinology*, 73, 63, 1963.